

Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom*

Milićević, Marija; Markoš, Pave; Vranešić Bender, Darija; Aličić, Damir; Banić, Marko; Barišić, Neven; Bogadi, Ivan; Kalauz, Mirjana; Poropat, Goran; Troskot Perić, Rosana; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 15 - 31**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-2>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:228515>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom*

Clinical guidelines for diagnosis, management and follow-up of patients with eosinophilic esophagitis*

Marija Miličević^{1,17,19}, Pave Markoš^{2,17}, Darija Vranešić Bender^{3,13,18,20}, Damir Aličić^{4,12,17}, Marko Banić^{5,10,11,17,19}, Neven Baršić^{6,10,17}, Ivan Bogadi^{7,17}, Mirjana Kalauz^{2,10}, Goran Poropat^{8,11,17}, Rosana Troskot Perić^{9,14,15,16}, Željko Krznarić^{2,10,17,18,20}

¹ Internistička ambulanta, Dom zdravlja Zagreb zapad

² Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

³ Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴ Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Split

⁵ Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava

⁶ Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Sestre milosrdnice

⁷ Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica Merkur

⁸ Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

⁹ Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh

¹⁰ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

¹² Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

¹³ Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁴ Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

¹⁵ Sveučilište u Dubrovniku

¹⁶ Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

¹⁷ Hrvatsko gastroenterološko društvo

¹⁸ Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora

¹⁹ Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora

²⁰ Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara

Deskriptori

EOZINOFILNI EZOFAGITIS – dijagnoza, patofiziologija, patologija, liječenje; SLUZNICA JEDNJAKA – patologija; EOZINOFILI – patologija; EZOFAGOSKOPIJA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; DIJETOTERAPIJA – metode; STENOZA JEDNJAKA – liječenje; DILATACIJA – metode; TH2 STANICE – imunologija; CITOKINI – imunologija; PREPORUKE; SMJERNICE

Descriptors

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS – diagnosis, pathology, pathophysiology, therapy; ESOPHAGEAL MUCOSA – pathology; EOSINOPHILS – pathology;

SAŽETAK. Eozinofilni ezofagitis je kronična bolest posredovana putem Th2 obrasca imunodne reakcije, karakterizirana prisutnošću predominantno eozinofilnih upalnih promjena u jednjaku. Bolest je posredovana imuno/antigenim patofiziološkim putem, a za definiciju bolesti potrebno je prisustvo kliničkih simptoma i histoloških elemenata bolesti. Unatrag desetak godina bilježi se porast incidencije i prevalencije EoE, gdje prevalencija EoE varira, te u općoj populaciji iznosi 0,2–4/1000 u asimptomatskih bolesnika, dok kod simptomatskih bolesnika ona iznosi 5–6%. Smatra se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 43 do 52/100000. Patofiziološki riječ je o poligennoj bolesti u kojoj određeni citokini (IL-4, IL-5, IL-13, IL-14, TGF-β) igraju ključnu ulogu aktivirajući eotaksin-3 u sluznici jednjaka. Eotaksin-3 snažno privlači eozinofile u sluznicu jednjaka, a tako aktivirani eozinofili dovode do privlačenja drugih upalnih stanica, oslobađanja medijatora i nastanka bolesti. Histološki kriterij dijagnoze EoE je prisutnost više od 15 eozinofila prisutnih u vidnom polju biopsata sluznice jednjaka. Klinički, bolest se može manifestirati spektrom simptoma, od akutne impakcije hrane, disfagije, boli u žličici i žgaravice, a i nespecifični simptomi poput inapetencije ili povraćanja također se javljaju kod ovih bolesnika. Osnova liječenja ovih bolesnika temelji se na medikamentnom liječenju, dijetalnim preporukama i endoskopskoj dilataciji. Cilj ovih kliničkih smjernica jest prikazati preporučeni algoritam dijagnostike i liječenja eozinofilnog ezofagitisa.

SUMMARY. Eosinophilic esophagitis is a chronic, Th2-mediated disease characterized by the presence of predominantly eosinophilic inflammation in the esophagus. The disease is mediated by an immune or antigenic pathophysiological background, and the definition of the disease requires the presence of clinical symptoms and histological elements of the disease. Over the past ten years, there has been an increase in the incidence and

* Kliničke smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara / Clinical recommendations of Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Society of Mucosal Immunity Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology and Croatian Society of Nutritionists and Dietitians

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Pave Markoš, dr. med.,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: pave.markos@gmail.com

Primljeno 3. studenoga 2021., prihvaćeno 30. studenoga 2021.

ESOPHAGOSCOPY; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;
 INHIBITORS PROTON PUMP – therapeutic use;
 DIET THERAPY – methods;
 ESOPHAGEAL STENOSIS – therapy;
 DILATATION – methods; DIET THERAPY – methods;
 TH2 CELLS – immunology; CYTOKINES – immunology;
 ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

prevalence of EoE, where the prevalence of EoE varies, and in the general population is 0.2–4 / 1000 in asymptomatic patients, while in symptomatic patients it is 5–6%. The prevalence in the general population is considered to be 43 to 52/100000. Pathophysiologically, it is a polygenic disease in which certain cytokines (IL-4, IL-5, IL-13, IL-14 and TGF- β) play a key role by activating eotaxin-3 in the esophageal mucosa. Eotaxin-3 strongly attracts eosinophils into the esophageal mucosa, and thus activated eosinophils lead to the attraction of other inflammatory cells, the release of mediators and the onset of disease. The histological criterion for the diagnosis of EoE is the presence of more than 15 eosinophils present in the visual field of esophageal mucosal biopsies. Clinically, the disease can manifest itself by a spectrum of symptoms, from acute food impaction, dysphagia, epigastric pain and heartburn, and nonspecific symptoms such as incontinence or vomiting also occur in these patients. The basis of treatment of these patients is based on drug therapy, dietary recommendations and endoscopic dilatation. The aim of these clinical recommendations is to present the pathway of diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis.

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična bolest posredovana putem Th2 obrasca imunodne reakcije karakterizirana prisutnošću predominantno eozinofilnih upalnih promjena u jednjaku. Prvi konsenzus o dijagnozi i terapiji EoE objavljen je 2007. godine, prema kojemu je EoE kliničko-patološko stanje, što znači da su za dijagnozu bolesti potrebni klinički i histološki kriteriji. Eozinofilna upala karakterizirana je prisutnošću više od 15 eozinofila u jednom vidnom polju (veliko vidno povećanje x 400 – VVP, engl. *high-power field* – HPF) histološkog uzorka biopsirane sluznice jednjaka. Bolest je povezana sa simptomima u gornjem probavnom sustavu koji se mijenjaju s dobi i mogu uključivati fibrostenotičke komplikacije.¹ Prepoznat je kompleksan odnos između EoE, gastroezofagealne refluksne bolesti jednjaka (GERB-a) i eozinofilije, te u nekih bolesnika istovremeno nalazimo EoE i GERB. Posljednjih desetak godina bilježi se porast incidencije i prevalencije EoE, gdje prevalencija EoE varira te kod simptomatskih bolesnika iznosi 5 – 6%. Smatra se da prevalencija u općoj populaciji iznosi 43 do 52/100.000.² U nastanak i biološki tijek bolesti uključeni su višestruki patogenetski činitelji: (epi)genetsko naslijeđe (uključivši rasu i spol), susret s alergenima u ranom djetinjstvu, promjene mikrobiote jednjaka, narušena barijera sluznice, pojačano nakupljanje i aktivacija eozinofila u sluznici jednjaka te remodeliranje sluznice uz nastanak ezofagealne fibroze i striktura u kroničnoj, poglavito neadekvatno liječenoj i slabo kontroliranoj bolesti.³

Najčešći okidač EoE jest ekspozicija određenom alergenu, a bolest dobro odgovara na terapiju eliminacijskom dijetom i topičkim glukokortikoidima. Postoji više predisponirajućih faktora za razvoj EoE kao što su spol, rasa i prisutnost druge alergijske bolesti u istog pojedinca.³ Velike kohortne studije pokazuju da je oko 70% bolesnika s EoE muškog spola, a također oko 70% bolesnika ima pozitivnu anamnezu druge alergijske bolesti.⁴ EoE se danas dijagnosticira na svim kontinentima, a zabilježena je velika varijabilnost u pojavnosti bolesti ovisno o rasi. Više od 90% bolesnika s EoE u Sjedinjenim Američkim Državama su bijele rase.⁵ Patogeneza EoE nije do kraja razjašnjena, a istražuju se

genetski i okolišni čimbenici koji doprinose bolesti, ali također i promjene na staničnoj i molekularnoj razini. Uspoređujući mikrobiom bolesnika s EoE i zdravih pojedinaca pokazana je povećana koncentracija *Proteobacteriae* u bolesnika s aktivnim EoE, dok je u zdravih osoba povećan broj *Streptococusa*.⁶ U literaturi se opisuju i povezanost infekcije virusom *herpes simplex* s EoE.⁷ Zanimljiva je i činjenica da je značajano smanjenje incidencije infekcije *Helicobacter pylori* u posljednjih nekoliko desetljeća vremenski povezano s porastom incidencije EoE. To se može tumačiti činjenicom da infekcija *Helicobacter pylori* polarizira imunodgovor prema staničnom tipu Th1, dok njegova odsutnost daje „prednost“ imunodgovoru obrascu Th2 koji pogoduje razvoju EoE.^{8–12}

Molekularna patogeneza EoE

U posljednjih nekoliko desetljeća bilježi se značajan porast incidencije alergijskih i imunodgovoranih bolesti. EoE je kao zaseban entitet, odvojen od GERB-a, prepoznat krajem devedestih godina prošlog stoljeća.¹³ Definicija EoE utvrđena je 2011. godine u vidu revidiranog konsenzusa za pedijatrijsku populaciju. U tom dokumentu EoE je definiran kao kronična, imunodgovorna ili antigenski posredovana bolest, karakterizirana prisutnošću kliničkih simptoma povezanih s disfunkcijom jednjaka kao i histološki predominantno eozinofilnom upalom.⁴

Tijekom prethodna dva desetljeća intenzivno se istražuje poligenetska etiologija alergijskih i imunodgovoranih bolesti. Rezultati tih istraživanja govore o specifičnom ezofagealnom transkriptomu koji karakterizira EoE i na taj ga način kao posebni entitet jasno odjeljuje od gastroezofagealne refluksne bolesti. Genetička istraživanja primjenom metode identifikacije gena – kandidata, odnosno prepoznavanja gena – pristupnika (engl. *candidate-gene identification*) i istraživanja široke genske povezanosti (engl. *genome-wide association studies* – GWAS) ukazala su na više gena koji imaju značajnu ulogu u nastanku i biološkom tijeku EoE. Navedena skupina gena uključuje *FLG* (gen za filagrin – FLG), *TSLP* (gen za timusni stromalni lim-

fopoetin – TSLP), *CAPN14* (gen za Calpain 14 – CAPN14) te gene *EMSY*, *LRRC32*, *STAT6* i *ANKRD27*.¹⁴ U patogenezi EoE presudan događaj predstavlja interakcija navedenog transkriptoma i činitelja okoliša u ranom djetinjstvu i važno je napomenuti kako su geni *CCL26* (koji kodira eotaksin-3, potentni kemoatraktant i činitelj aktivacije eozinofila) i *CAPN14* (koji kodira CAPN14) podložni epigenetskoj regulaciji.¹⁴ EoE karakterizira povećana incidencija unutar istih obitelji, prvenstveno kod braće (64 puta veći rizik u odnosu na opću populaciju), jednojajčanih (58% podudarnosti) i dvojajčanih blizanaca (36% podudarnosti), a učestalost bolesti također je veća kod roditelja bolesnika s EoE. Uz gensku sklonost, činitelji okoliša i epigenetski čimbenici zbog sličnih uvjeta života u istoj obitelji svakako doprinose povećanoj obiteljskoj pojavnosti bolesti.^{14,15,16} Najvažniji lokus u transkriptomu EoE jest 1q21 koji šifrira epidermalnu diferencijaciju, povezanu s gubitkom epitelnih stanica i oslabljenom funkcijom ezofagealne barijere. Genetička istraživanja (GWAS) su identificirala *TSLP* (gen za timusni stromalni limfopoetin) kao glavni gen EoE. TSLP se oslobađa u aktiviranim epitelnim stanicama i igra važnu ulogu u promicanju Th2-obrasca imunosti reakcije i diferencijaciji limfocita T. Razina TSLP je značajno povišena u bolesnika s alergijskim bolestima, uključivši i EoE. Gen *CAPN14* koji kodira stvaranje CAPN14, proteolitičkog enzima karakterističnog za jednjak, reguliran je djelovanjem IL-13. Eozinofilni transkriptom pogoduje razvoju alergijske i eozinofilne upale u jednjaku i neki od spomenutih gena također su aktivni u nastanku drugih alergijskih bolesti.^{17–19} Sukladno navedenom, u bolesnika s EoE bilježi se povećana učestalost sezonskih alergija, nutritivnih alergija, atopijskog dermatitisa i astme.¹⁴

Godine 2001. Straumann i sur. prvi opisuju hiper ekspresiju citokina Th2 u jednjaku bolesnika s EoE.²⁰ Aktivacija citokina Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) potvrđena je u životinjskom i ljudskom modelu. IL-13 je prepoznat u regulaciji epidermalne diferencijacije kože, a novije studije s liječenjem antitijelima anti-IL-13 pokazuju rezultate u vidu smanjenja eozinofilije u jednjaku, smanjenja upalnih parametara kao i simptoma disfagije u bolesnika s EoE.²¹ Navedeni ključni citokini stimuliraju proizvodnju eotaksina-3 u sluznici jednjaka, a eotaksin-3 je snažan kemokin koji regrutira eozinofile u sluznici jednjaka.¹⁶ Prepoznata je uloga TGF- β u patogenezi EoE te je utvrđeno da TGF- β u uvjetima *in vitro* može izazvati kontrakciju glatke muskulature jednjaka. Ekspresija TGF- β je povećana u bolesnika s EoE i povezana je s povišenom ekspresijom periostina koji potpomaže ulazak eozinofila u tkivo. Periostin stimulira ekspresiju TSLP, glavnog regulatora alergijskih upalnih zbivanja.^{22–24} U imunostnu reakciju, specifičnu za EoE citokine koji su karakteristični za Th2-obrazac

reakcije koji stvaraju patogeni izvršni limfociti Th2 (engl. *pathogenic effector Th2 cells* – peTh2) i u imunološke mehanizme uključena su protutijela IgG4, urođene limfatičke stanice tipa 2 (engl. *innate lymphoid cells type 2* – ILC2) i specifične stanice – prirodni ubojice (engl. *invariant natural killer cells* – iNKT cells) te sluznički mastociti tipa 9 (engl. *mucosal mast cells type 9* – MMC9).¹⁴

Važna uloga crijevne mikrobiote dokazana je u drugim alergijskim bolestima i intenzivno se istražuje uloga disbioze sluznice jednjaka u nastanku i biologijom tijekom EoE. Rana primjena antibiotika kao i porod carskim rezom usmjeruje imunostnu reakciju ka obrascu Th2, koja je povezana s povećanom sklonošću za razvoj EoE u pedijatrijskoj populaciji. Spomenuta dva činitelja – primjena antibiotika u ranoj dobi i porod carskim rezom – odgovorna su i za povećanu sklonost nastanku atopijskih bolesti kao i upalnih bolesti crijeva.^{25–28}

Eozinofilna migracija i aktivacija

Epitel sluznice jednjaka građen je kao višeslojni nerožnjeni pločasti epitel koji ne sadrži keratin (*stratum corneum*). U normalnoj, zdravoj sluznici jednjaka ne nalaze se eozinofilni leukociti i prisutnost eozinofila u sluznici jednjaka predstavlja patološki nalaz. Genski i stanični mehanizmi koji potpomažu patološko nakupljanje eozinofila u sluznici jednjaka bolesnika s EoE bili su predmetom brojnih istraživanja. Blanchard i sur. identificirali su gen *CCL26* kao gen koji pokazuje najvišu ekspresiju u tkivu jednjaka bolesnika s EoE.¹⁷ Eozinofili nastaju iz hematopoetske matične stanice u koštanoj srži i pod djelovanjem IL-5 bivaju isplavljeni u cirkulaciju kao cirkulirajući eozinofili. Citokin IL-13 koji nastaje djelovanjem ILC2 potiče upalne monocite u sluznici jednjaka na lučenje eotaksina-3 koji snažno privlači eozinofile iz cirkulacije djelujući na CCR3, površinsku molekulu na eozinofilima. Periostin je također direktno aktiviran putem IL-13 te promovira eozinofilnu adhezivnost.²⁴ Transmigracija eozinofila kroz stijenku krvne žile u tkivo sluznice jednjaka omogućena je interakcijom integrinskih molekula na membrani eozinofila (prvenstveno $\alpha 4\beta 7$) i vaskularnih adresina na endotelnim stanicama krvne žile (prvenstveno MAdCAM1). Istraživanja također bilježe povećanu ekspresiju integrinskih molekula CD31 i CD18 na membrani eozinofila i vaskularnog adresina VCAM1 u sluznici jednjaka bolesnika s EoE. Nakon uspješne transmigracije eozinofili postaju tkivni eozinofili u sluznici jednjaka i aktivirani su djelovanjem citokina Th2 i u bolesnika s EoE bilježi se pojačano stvaranje i nakupljanje proteina u eozinofilnim granulama. U nastanku EoE djeluju produkti aktiviranih eozinofila kao što su: glavni bazični protein (engl. *major basic protein* – MBP), neurotoksin (engl. *eosinophil-derived*

TABLICA 1. DEFINICIJA SNAGE DOKAZA

TABLE 1. DEFINITION OF THE STRENGTH OF EVIDENCE

Oznaka / Label	Snaga dokaza / The power of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanaliza randomiziranih kliničkih studija / Evidence based on meta-analysis of randomized clinical studies
Ib	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije / Evidence based on at least one randomized study
IIa	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence based on at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kvaziekperimentalne studije / Evidence based on at least one well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske studije ili prikazi slučajeva / Evidence based on a well-designed non-experimental descriptive study, such as comparative, correlation, or case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts

neurotoxin – EDN), eozinofilni kationski protein (engl. *eosinophil cationic protein* – ECP) te eozinofilna peroksidaza (EPO). Poznato je da eozinofilni neurotoksin aktivira dendritičke stanice koje promoviraju imunosni odgovor Th2. ECP povećava permeabilnost membrane, eozinofilna peroksidaza perpetuira stanično oštećenje, dok MBP dovodi do disrupcije epitelijalne barijere.^{29–33}

Važno je istaknuti da je u patogenezi EoE izrazito važna i disfunkcionalna sluznička barijera koja je karakterizirana povećanom propusnošću za alergene i potiče bolest u genski predodređenom okolišu. Remodeliranje sluznice uz nastanak ezofagealne fibroze i striktura može nastati u u kroničnoj, prvenstveno neadekvatno liječenoj i slabo kontroliranoj bolesti.³

Povezanost eozinofilnog ezofagitisa s drugim atopijskim i sistemskim bolestima

EoE je rijetka bolest, no učestalo se javlja udružena s drugim atopijskim i sistemskim bolestima. Najčešće se javlja zajedno s alergijskim bolestima te je poznato da oko 70% bolesnika s EoE ima pozitivnu anamnezu druge alergijske bolesti. Za povezanost EoE s celijakijom i upalnim bolestima crijeva za sada nema čvrstih znanstvenih dokaza. U zadnjih desetak godina istraživanja bilježe povezanost EoE sa sistemskim bolestima vezivnoga tkiva kao što su Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom i Loeys-Dietzov sindrom. Abonia i sur. prikazali su kohortu od 42 bolesnika u kojoj su koegzistirali EoE i jedan od sindroma bolesti vezivnog tkiva. Dokazan je osam puta povećan rizik nastanka EoE u bolesnika koji imaju sistemsku bolest vezivnog tkiva. EoE je povezan s povećanom ekspresijom IL-13, čija ekspresija dovodi do smanjenja aktivnosti gena *FLG* koji kodira filagrin, proizvod koji regulira epitelnu barijeru. *FLG* je genski lokus čvrsto povezan s razvojem atopijskog dermatitisa i s obzirom na ulogu u

regulaciji epitelne barijere sudjeluje i u razvoju drugih alergijskih bolesti. Gubitak funkcije ovoga gena dovodi do povećane incidencije EoE u atopijskih i neatopijskih bolesnika. EoE je povezan i s drugim sindromima poput PTEN hamartoma sindroma (PHTS), hiper-IgE sindroma te SAM sindroma. EoE je također povezan s Nethertonovim sindromom, koji je uzrokovan autosomno dominantnom mutacijom inhibitora proteaze SPINK5 koja je normalno prisutna u koži. Također EoE može biti povezan i s drugim autoimunskim bolestima kao što su Hashimotov tiroiditis, reumatoidni artritis, celijakija, multipla skleroza te Sjögrenov sindrom.³⁴

Ciljevi i način rada

Ovaj rad predstavlja kliničke smjernice za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE nastale zajedničkim radom članova Hrvatskog društva za kliničku prehranu i Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara te Hrvatskog gastroenterološkog društva. Radna skupina koju su činili internisti gastroenterolozi te klinički nutricionist, posebno upućeni u liječenje bolesnika s EoE, izradila je kliničke upute za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE. Izrada uputa temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Svjesni nužnosti definiranja kliničkih smjernica za dijagnostiku, praćenje i liječenje EoE, osnovali smo radnu skupinu i organizirali izradu smjernica. Autori su uz potporu gore navedenih stručnih društava organizirali izradu smjernica koje predstavljamo u ovom tekstu. Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti dijagnostičkog postupka i liječenja bolesnika s EoE. Radna verzija smjernica prikazana je 25. travnja 2021. godine u Zagrebu. Konačni tekst revidiran je u travnju i svibnju 2021., uz prihva-

TABLICA 2. DEFINICIJA RAZINA DOKAZA
TABLE 2. DEFINITION OF LEVELS OF EVIDENCE

Oznaka / Label	Razina dokaza / Level of evidence
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje (snaga dokaza Ia, Ib). / It requires at least one randomized controlled study as part of a good quality literature covering a specific area. (Strength of evidence Ia, Ib)
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja (snaga dokaza IIa, IIb, III). / Requires a well-designed, not necessarily randomized study from a specific area. (Strength of evidence IIa, IIb, III)
C	Zahtijeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta. Pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete (snaga dokaza IV). / It requires evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts. It shows a lack of directly applicable good quality clinical studies. (Strength of evidence IV)
GPP	<i>Good practice points.</i> Preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. / <i>Good practice points.</i> Recommended best clinical practice based on working group experience.

ćanje primjedaba članova radne skupine. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 28. svibnja 2021., sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkoga zbora, Hrvatskog društva za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkoga zbora, Hrvatskoga gastroenterološkoga društva te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza *Medline*, *EMBASE* i *Cochrane Library* te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade Kliničke upute za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika s EoE. Zaključci su prikazani u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine. Definicija snage dokaza (engl. *statement of evidence*) i stupnja preporuke (engl. *grade of recommendation*) koje su se koristile u ovim kliničkim uputama preuzete su iz *US Agency for Health Care Policy and Research* i prikazane su u [tablicama 1 i 2](#), a pridružena im je i kategorija GPP (engl. *good practice points*), odnosno preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. Smjernice su kreirane i stupnjevane u četiri razine (A/B/0/GPP) te su prikazane u [tablici 7](#) kao zaključci smjernica. Sve smjernice nisu isključivo temeljene na kliničkim dokazima, nego su nastale kao rezultat procesa konsenzusa autora ovih smjernica. Također, snaga preporuke izražena je kao postotak slaganja autora u procesu konsenzusa koji je činio sastavni dio rada na smjernicama.

Dijagnostički postupci u postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika s eozinofilnim ezofagitisom

Simptomi

Dijagnoza EoE se postavlja na osnovi kombinacije kliničkih simptoma te endoskopskog i histološkog na-

TABLICA 3. SIMPTOMI EOZINOFILNOG EZOFAGITISA
U DJECE I ODRASLIH
TABLE 3. CLINICAL MANIFESTATIONS OF EOSINOPHILIC
ESOPHAGITIS

Djeca / Children	Odrasli / Adults
Nenapredovanje na težini / Failure to thrive	Otežano gutanje/bolus hrane / Dysphagia for solids
Teškoće s hranjenjem / Feeding difficulties	Bol u prsištu / Retrosternal pain
Mučnina i povraćanje / Nausea and vomiting	Izbjegavanje krute hrane / Avoiding solid foods
Bol u trbuhu / Abdominal pain	Izbjegavanje uzimanja hrane u društvu / Solid food refusal in public
Žgaravice / Retrosternal burning	Polagano uzimanje hrane / Slower eating
Izbirljivost u prehrani / Food refusal	Žgaravice / Retrosternal burning/pyrosis

laza. Razvoj kliničkih simptoma varira ovisno o progresiji bolesti iz upalne u fibrostenotičku fazu, a većinom se odnosi na simptome poremećaja funkcije jednjaka: najčešći simptomi u odraslih su otežano gutanje (70 – 80%), impakcija (bolus) hrane (35 – 55%), žgaravica, regurgitacije i bol u prsima, a kod djece odbijanje hrane, nenapredovanje na težini, povraćanje i bolovi u trbuhu ([tablica 3](#)). Obiteljska anamneza EoE ili impakcije hrane te osobna anamneza atopijskih bolesti (astma, atopijski dermatitis, alergije na hranu) moraju povisiti sumnju na EoE.³⁵ Simptomi EoE mogu biti klinički jasni, ali dio tegoba može biti i posljedica kompenzatornih mehanizama kojima se bolesnik „bori“ protiv bolesti. U tom smislu razvijeni su i sistemi bodovanja simptoma od koji je najpoznatiji *EoE activity index*^{36,37} kojim se detektira učestalost, intenzitet i trajanje disfagije, učestalost impakcije hrane, vrijeme potrebno da se pojedje normalan obrok, pojava bolova

tokom uzimanja hrane, pojava „sporog hranjenja“, detaljnog i dugotrajnog žvakanja te odbijanja hrane.

Endoskopske pretrage

Endoskopske promjene se klasificiraju putem *EREFS score* koji uzima u obzir pet endoskopskih karakteristika: edem sluznice, prstenove (rings), eksudat, linearne brazde (engl. *furrows*) te strikture (tablica 4).³⁸ Slično

TABLICA 4. *EoE ENDOSCOPIC REFERENCE SCORE* – EREFS
TABLE 4. “EoE ENDOSCOPIC REFERENCE SCORE” – EREFS

EDEM (gubitak vaskulature) / EDEMA (loss of vascular markings) Grade 0: krvne žile zamučene, ali vidljive / Grade 0: distinct vascularity Grade 1: izostanak vizualizacije krvnih žila / Grade 1: decreased or absent vascularity
PRSTENOVI (rings – trahealizacija) / RINGS (trachealization) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izraženi (nabori) / Grade 1: mild (ridges) Grade 2: umjereno izraženi (prstenovi) / Grade 2: moderate (distinct rings) Grade 3: značajno izraženi (prstenovi koji čine lumen jednjaka neprohodnim za endoskop) / Grade 3: severe (scope can not pass)
EKSUDAT (bijeli plakovi) / EXUDATE (white plaques) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izraženi (do 10% površine) / Grade 1: mild (< 10% surface area) Grade 2: značajno izraženi (više od 10% površine) / Grade 2: severe (> 10% surface area)
VERTIKALNE PRUGE (furrows) / FURROWS (vertical lines) Grade 0: nema / Grade 0: none Grade 1: blago izražene / Grade 1: mild Grade 2: jako izražene i duboke / Grade 2: severe (depth)
STENOZA / STRICTURE Grade 0: nema / Grade 0: absent Grade 1: prisutna / Grade 1: present

kao i kod simptoma, endoskopski nalaz varira kod djece i odraslih tako da se kod djece većinom uočavaju edem, eksudati i plitke brazde, a kod odraslih češće postoje znakovi fibroze – duže vertikalne brazde, prstenovi i strikture. S obzirom na bolje prepoznavanje endoskopskih karakteristika bolesti, tek u manje od 5% bolesnika s EoE ne uočavaju se nikakve promjene na sluznici jednjaka.³⁸ *EREFS score* trenutno služi kao jedina endoskopska klasifikacija za postavljanje dijagnoze i endoskopsko praćenje bolesti jer pokazuje dobru reproducibilnost te podudarnost među endoskopičarima.^{39,40} Međutim, unatoč određenim istraživanjima i dalje nije jasno dokazano da endoskopski nalaz i *EREFS score* direktno prate histološku i kliničku aktivnost bolesti ili da se mogu upotrebljavati za definiciju remisije bolesti.^{41,42}

Biopsijsko uzorkovanje

Biopsije se uzimaju klasičnim forceps-kliještima na minimalno dvjema razinama jednjaka (distalno oko 2 – 4 cm iznad spoja E-G, srednji i eventualno proksimalni dio jednjaka). Treba uzeti najmanje 6 biopsija (svi uzorci se mogu staviti u istu bočicu) iz različitih segmenata jednjaka, a pogotovo s mjesta najizraženijih endoskopskih promjena, čime se znatno povećava dijagnostička osjetljivost.^{43–45} U slučaju kliničke sumnje na EoE, čak i uz uredan izgled sluznice jednjaka, treba poštovati gore navedeni protokol uzimanja biopsija (najmanje 6 uzoraka na najmanje dvjema razinama). Također se sugerira uzimanje rutinskih biopsija želuca i dvanaesnika (posebno kod djece) radi isključenja eozinofilnog gastroenteritisa.^{46–47} Pri izvođenju kontrolnih ezofagogastroduodenoskopija u smislu praćenja bolesnika nakon uvedene terapije i ocjene remisije/relapsa, protokol biopsija treba biti isti kao gore navedeni.

Histologija

Prihvaćeni histološki kriterij za dijagnozu EoE jest 15 eozinofila/*high power field* (0,3 mm²) ili oko 60 eozinofila po mm²^{48–50} koji daje osjetljivost od 100% te specifičnost od 96% u dijagnozi EoE.⁵¹ Osim broja eozinofila, histološki nalaz kod EoE može uključivati i

TABLICA 5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA (STANJA POVEZANA S EOZINOFILIJOM JEDNJAKA)

TABLE 5. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (DISEASES CONNECTED WITH ESOPHAGEAL EOSINOPHILIA)

Eozinofilni ezofagitis / Eosinophilic esophagitis
Eozinofilni gastritis, gastroenteritis ili kolitis povezan sa zahvaćanjem jednjaka / Eosinophilic gastritis, enteritis or colitis with esophageal involvement
Gastroezofagealna refluksna bolest / Gastroesophageal reflux disease
Ahalazija i ostali poremećaji motiliteta jednjaka / Achalasia and motility disorders
Hipereozinofilni sindrom / Hypereosinophilic syndrome
Crohnova bolest sa zahvaćanjem jednjaka / Crohn's disease of the esophagus
Infekcije (gljivična, virusna) / Infections (virus, thrush)
Bolesti vezivnog tkiva/sindromi hiperobilnosti / Connective tissue disorders/hypermobility syndrome
Autoimunsne bolesti i vaskulitisi / Autoimmune diseases and vasculitis
Dermatološke bolesti sa zahvaćanjem jednjaka (pemfigus) / Dermatological disease with esophageal involvement (pemphigus)
Hipersenzitivne reakcije na lijekove / Hypersensitive drug reactions
„Pill“ – ezofagitis / „Pill“ – esophagitis
GVHD

sljedeće pojave: hiperplaziju bazalnog sloja, eozinofilne apscese, proširene interstanične prostore, promjene površnog epitela, diskeratotične epitelne stanice te fibrozu lamine proprije.⁵²

Parametar 15 eozinofila/VVP dijelom je i proizvođen, tako da je uvijek nužno kliničko prosuđivanje kod graničnih vrijednosti broja eozinofila uz adekvatnu kliničku sliku EoE ili povišenog broja eozinofila u asimptomatskih pacijenata. U svakom slučaju sugerira se komunikacija s nadležnim patologom, posebno kod graničnih nalaza.

Svi bolesnici s povišenim brojem eozinofila (>15/VVP) moraju biti evaluirani i za druge uzroke ezofagealne eozinofilije (tablica 5) kod kojih ipak najčešće nema dodatne kliničke slike disfunkcije jednjaka i diferencijalno dijagnostički se relativno lako razlikuju.

Ostale dijagnostičke pretrage

U kliničkoj praksi trenutno se niti jedan neinvazivni biomarker nije pokazao dovoljno osjetljiv za dijagnozu i praćenje bolesti niti za razlikovanje aktivne ili inaktivne bolesti.^{53–56} Od minimalno invazivnih procedura, *String test* i *Cytosponge* (kojima se dobiva citološki obrisak jednjaka) pokazuju adekvatnu korelaciju s histološkim nalazom te su se pokazali dobrima u razlikovanju aktivne bolesti i remisije.^{57,58} U Hrvatskoj nalazost nisu dostupni.

Kontrastni prikaz jednjaka (barij-ezofagogram), iako većinom opsolentna metoda, kod EoE ima znatno veću osjetljivost od endoskopije u detekciji strikture jednjaka. Endoskopija ima osjetljivost tek od 25% u detekciji striktura jednjaka širine oko 13 mm⁵⁹ te se kontrastnim ezofagogramom mogu bolje definirati i uočiti strikture koje bi objasnile disfagiju, unatoč normalnom prolasku endoskopa kroz jednjak. Ezofagogram se također mora učiniti kod uskih, rigidnih stenoza neprohodnih za endoskop, radi definiranja dužine stenoze i planiranja dilatacije.

Praćenje bolesnika

Simptomi EoE ne prate adekvatno histološku aktivnost bolesti, tako da je i dalje biopsija uz histologiju glavni parametar praćenja tijekom bolesti. Procjena aktivnosti bolesti uključuje *patient-reported outcome* (PRO) što obuhvaća simptome i kvalitetu života, *clinicians-reported outcome* (ClinRo) i objektivne parametre (laboratorijski nalazi, endoskopija i histologija).⁶⁰ Kod odraslih osoba, aktivnost EoE se procjenjuje uz pomoć *Eosinophilic Esophagitis Activity Index* (EesAI) kojim se kvantificira problem uzimanja hrane određene konzistencije te modifikacije koje bolesnik vrši prilikom uzimanja određene hrane.³⁷ Međutim, zadnja istraživanja nisu pokazala adekvatnu vrijednost navedenog indeksa u predviđanju histološke ili endoskopske remisije.³⁶ Stoga se biološka aktivnost bolesti ne može predviđati isključivo kliničkim simptomima.

Prirodni tijek bolesti

Neliječeni EoE predstavlja progresivnu bolest koja rezultira trajnom upalom te posljedično remodeliranjem jednjaka u smislu pojave fibroze i striktura jednjaka. Trajanje neliječene bolesti, usko vezano i sa za-kašnjelim postavljanjem dijagnoze, predstavlja glavni čimbenik rizika za remodeliranje jednjaka. Dokazana je veza između trajanja bolesti te objektivne širine jednjaka – neliječena bolest tijekom petnaestak godina rezultira smanjenjem lumena jednjaka na manje od 10 mm, dok u slučaju kada se dijagnoza postavi nakon pet godina i počne liječiti, lumen jednjaka većinom ostaje veći od 17 mm širine.⁶¹ Neliječeni EoE znatno utječe na kvalitetu života te psihosocijalne prilagodbe djece i njihovih obitelji, uzrokujući anksioznost, poremećaj spavanja, depresiju i poteškoće u školi.^{62,63} Također, i kod djece i kod odraslih, kvaliteta života je znatno lošija u slučaju trajne biološke aktivnosti bolesti te perzistentnih simptoma.⁶⁴

Terapija eozinofilnog ezofagitisa

Terapijski ciljevi u liječenju bolesnika s EoE jesu kontrola eozinofilije jednjaka i upale te posljedično kontrola simptoma i prevencija formiranja stenoza.

Kontrola eozinofilije jednjaka najvažniji je terapijski cilj, s obzirom na to da su upalne i fibrozne komponente EoE uzrokovane toksičnim djelovanjem degranulacije eozinofila. Samo u malog broja bolesnika uspiju se u potpunosti eliminirati eozinofili iz jednjaka, tako da bi klinički realan cilj trebao biti manje od 15 eozinofila/VVP.

Kontrola remodeliranja i stvaranja fibroze dugoročni je cilj u smislu prevencije stvaranja stenoza jednjaka. Dokazano je da održavanje broja eozinofila na manje od 15/VVP ima direktan učinak prevencije stvaranja fibroze⁶⁵ te da neliječena bolest u trajanju dvadesetak godina ima rizik stvaranja stenoze skoro u 85% bolesnika.⁶⁶

Kontrolu simptoma je lakše postići kod djece i mlađih bolesnika, budući da dominira upalna komponenta bolesti koja dobro reagira na farmakološku terapiju. Kod odraslih, zbog razvoja fibrostenotičnih promjena te posljedično učestalih bolusa hrane i izražene disfagije, ranije ćemo se odlučiti na dilataciju u kombinaciji s nastavkom farmakoterapije.

Primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) u indukciji i održavanju remisije EoE

Terapija inhibitorima protonske pumpe (IPP) doводи do kliničke i histološke remisije u dijela bolesnika s EoE. Do sada je provedeno niz studija od kojih je prva, prospektivna, 2011. godine u odraslih bolesnika pokazala 50-postotnu remisiju nakon 8 tjedana terapije.⁶⁷ Nakon toga, veći broj dvostruko slijepih i prospektiv-

nih studija pokazao je remisiju od 33% do 36% kada je histološki odgovor definiran kao broj eozinofila manji od 5/VVP te 50 – 57% kada je histološka remisija definirana kao broj eozinofila manji od 15/VVP.^{68–71} Također, jasno je dokazano da je klinički odgovor na terapiju IPP-ovima značajno veći kod bolesnika koji imaju dokumentirani EoE i GERB, nego kod onih koji imaju urednu pH-metriju (70% naspram 29%).⁷² Metaanaliza koja je uključivala 33 studije s više od 600 bolesnika pokazala je da je stupanj histološke remisije (broj eozinofila definiran ispod 15/VVP) oko 50%, dok je klinički odgovor postignut u 60% bolesnika. Nije bilo razlike s obzirom na dob bolesnika, vrstu studije i vrstu IPP-a, ali je pokazano da je remisija postignuta češće kada su upotrebljavane dvostruke doze IPP-a te kod bolesnika s patološkom pH-metrijom.⁷³

Po prekidu terapije IPP-om, simptomi i eozinofilija jednjaka tipično se vraćaju u periodu od 3 – 6 mjeseci. Kod bolesnika koji su imali adekvatan odgovor na terapiju IPP-ovima, dugotrajna terapija može imati učinak na održavanje remisije, iako doze lijeka i duljina trajanja terapije održavanja još nisu definirane. Dok nema definiranih dokaza, razuman pristup bio bi održavanje terapije IPP-om u najnižoj dozi koja kontrolira subjektivne tegobe. U tom smislu provedena je jedna studija sa 75 pacijenata kojom se pokazalo da je većina bolesnika (73%) ostala u histološkoj remisiji i više od godinu dana održavanjem doze IPP-a na najnižoj dozi koja je regulirala kliničke simptome bolesti.⁷⁴

Primjena topičkih glukokortikoida u indukciji i održavanju remisije EoE

Topički glukokortikoidi pokazuju učinkovitost za postizanje kliničke i histološke remisije u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji. Velik broj provedenih studija sumiran je u metaanalizama^{75–77} koje su potvrdile učinkovitost topičkih glukokortikoida u indukciji remisije EoE. Razlike u postotku remisije ovisile su o ključnim kriterijima, vrsti lijeka (flutikazon/budesonid), dozi, trajanju terapije, načinu aplikacije lijeka i definiciji histološke remisije; međutim, u usporedbi s placebo, remisija je većinom postignuta u više od dvije trećine bolesnika. Što se tiče načina aplikacije, najvažnija studija je usporedba orodisperzibilne tablete i inhalacije budesonida te je pokazala da se stupanj remisije kod orodisperzibilne tablete postiže u 64% bolesnika naspram 27% kod inhalacije.⁷⁸ Jasno je dokazano da stupanj histološke remisije izravno korelira s kontaktom lijeka i sluznice. Kod bolesnika koji su uvedeni u remisiju topičkim glukokortikoidom, dugotrajna terapija nižom dozom lijeka u određenog će broja bolesnika održavati histološku i kliničku remisiju. U tom smislu provedena je samo jedna dvostruko slijepa studija koja je usporedila terapiju održavanja budesonidom u dozi od 0,5 mg naspram placeba te je nakon

godinu dana praćenja oko 36% bolesnika bilo u kompletnoj histološkoj i kliničkoj remisiji uz terapiju budesonidom, dok u grupi s placebo niti jedan bolesnik nije ostao u remisiji.⁷⁹ Napominje se da je niska doza održavanja budesonida u ovoj studiji vjerojatno podcijenila dugoročno koristan učinak terapije. Kod djece je učinak dugotrajne terapije topičkim budesonidom bolji te pokazuje održavanje remisije u tri četvrtine bolesnika nakon dvije godine praćenja.⁸⁰

Sigurnost topičkih glukokortikoida

Topički glukokortikoidi imaju odličan sigurnosni profil, bez ozbiljnih nuspojava. Najčešće prijavljena nuspojava jest kandidijaza jednjaka koja se javlja općenito u manje od 10% bolesnika. U većini dvostruko slijepih studija koje su uspoređivale topičke steroide i placebo nije bilo statistički značajnih nuspojava osim kandidijaze jednjaka koja se javlja u 5 – 26% slučajeva u liječenju akutne bolesti te u do 5% bolesnika kod terapije održavanja.^{78,81,82} Kandidijaza jednjaka bila je kod svih bolesnika asimptomatska i dijagnosticirala se isključivo prilikom izvođenja kontrolnih endoskopija u smislu praćenja bolesti. Utjecaj topičkih glukokortikoida na sistemske vrijednosti kortizola u plazmi dokazao se samo u jednoj studiji kod djece u 10% bolesnika i to isključivo kod uzimanja peroralnog flutikazona u dozi preko 440 µcg u trajanju dužem od 6 mjeseci u kontinuitetu,⁸³ međutim bez ikakvih kliničkih znakova razvoja adrenalne insuficijencije.

Primjena sistemskih glukokortikoida u terapiji EoE

Sistemske glukokortikoidi se ne preporučuju u liječenju bolesnika s EoE. Do sada je provedena samo jedna dvostruko slijepa studija u djece koja je uspoređivala djelotvornost sistemskih glukokortikoida (prednizon 1 mg/kg 2x dnevno) naspram lokalne terapije (flutikazon 110 do 220 µg dnevno).⁸³ Oba lijeka su dovela do adekvatne histološke i kliničke remisije nakon 4 tjedna terapije, ali sa znatnim sistemskim nuspojavama (u 40% bolesnika koji su primali peroralnu terapiju), dok je jedina nuspojava lokalnog glukokortikoida bila oralna kandidijaza u 15% bolesnika. Iako je studija provedena na dječjoj populaciji, sličnosti patogeneze i kliničke slike u djece i odraslih podržavaju preporuku da sistemski glukokortikoidi nisu indicirani za liječenje EoE ni kod adultne populacije. Studija koja bi ispitala učinkovitost sistemske terapije kod bolesnika refrakternih na lokalne glukokortikoide još nije provedena te je potencijalna korist sistemskih glukokortikoida u toj situaciji još nepoznata.

Terapija održavanja bolesnika s EoE

S obzirom na to da još nema adekvatnih podataka iz metaanaliza, dugotrajna terapija IPP-om, djetetom ili

topičkim glukokortikoidima za sada djeluje kao razumna opcija, međutim riječ je još o odluci koja se temelji većinom na subjektivnoj procjeni te dijelom i na odluci bolesnika. Ograničeni podatci te nejasnoće prirodno tijekom bolesti čine potrebu dugotrajne terapije održavanja još upitnom te ista mora biti balansirana i razvojem kliničke slike u smislu učestalosti povrata simptoma. Načelno, kliničke situacije u kojima bi bilo razumno nastaviti s dugotrajnom terapijom održavanja naznačene su u tablici 6.

TABLICA 6. BOLESNICI KOJI SU POTENCIJALNI KANDIDATI ZA DUGOTRAJNO ODRŽAVANJE FARMAKOLOŠKOM TERAPIJOM
TABLE 6. POTENTIAL CANDIDATES FOR LONG TERM PHARMACOLOGY TREATMENT

Jednjak uskok promjera / Narrow caliber esophagus
Simptomatska i endoskopska progresija prema stenozu jednjaka / Symptomatic and endoscopic progression to esophageal stenosis
Brzi povratak subjektivnih tegoba bez terapije / Fast clinical relapse without treatment
Ponavljane impakcije bolusa hrane / Repeated food bolus impactions
Bolesnici s komorbiditetima za koje učestale endoskopije i dilatacije predstavljaju rizik / Patients with comorbidities (repeated endoscopy and dilatations presents high risk)
Prethodna spontana ili dilatacijom izazvana perforacija jednjaka / Previous spontaneous or iatrogenic esophageal perforation
Putovanja u regije gdje impakcija hrane uzrokuje veći rizik (npr. slaba dostupnost endoskopije) / Travel to regions where food bolus impaction poses higher risk (low endoscopy availability)

Dilatacija jednjaka u bolesnika s EoE

Endoskopska dilatacija poboljšava simptome disfagije u 75% odraslih bolesnika s reduciranim lumenom jednjaka, bez utjecaja na histologiju i upalu jednjaka. Uspješnost dilatacije većinom je analizirana u retrospektivnim studijama koje su obuhvaćene velikom metaanalizom⁸⁴ u 525 bolesnika kod kojih je provedeno 990 dilatacija s poboljšanjem u 75% bolesnika, ali s varijabilnim trajanjem kliničkog efekta. Uspješnost dilatacije nije ovisila o tehnici (baloni ili bužije), a u samo tri studije^{85–87} uspio se u kontroli održati lumen jednjaka veći od 13 mm. Endoskopska dilatacija kod EoE sigurna je procedura s opisanim komplikacijama koje su u skladu s komplikacijama dilatacije jednjaka i kod bilo koje druge etiologije stenozu (perforacija 0,3%, ozbiljno krvarenje 0,1%, smrtnost 0%).⁸⁴ Post-proceduralna bolnost u prsnoj koži očekivana je odmah nakon dilatacije (75% bolesnika), a duboke laceracije sluznice jednjaka nisu nuspojave, već očekivan efekt dilatacije jednjaka.⁸⁴ Iako su stenozu prisutne kod većeg broja bolesnika s EoE, sama prisutnost stenozu ne znači nužno da će bolesnik bolje odgovoriti na dilataciju, s obzirom na to da su stenozu dijelom i po-

sljedica upalne komponente bolesti koja bolje odgovara na farmakološku terapiju. U nekoliko retrospektivnih studija dokazana je manja potreba za dilatacijom kod bolesnika uspješno liječenih farmakoterapijom, čak i u slučaju endoskopski opisanih stenozu jednjaka.⁸⁸

Algoritam liječenja (odabir prve linije liječenja)

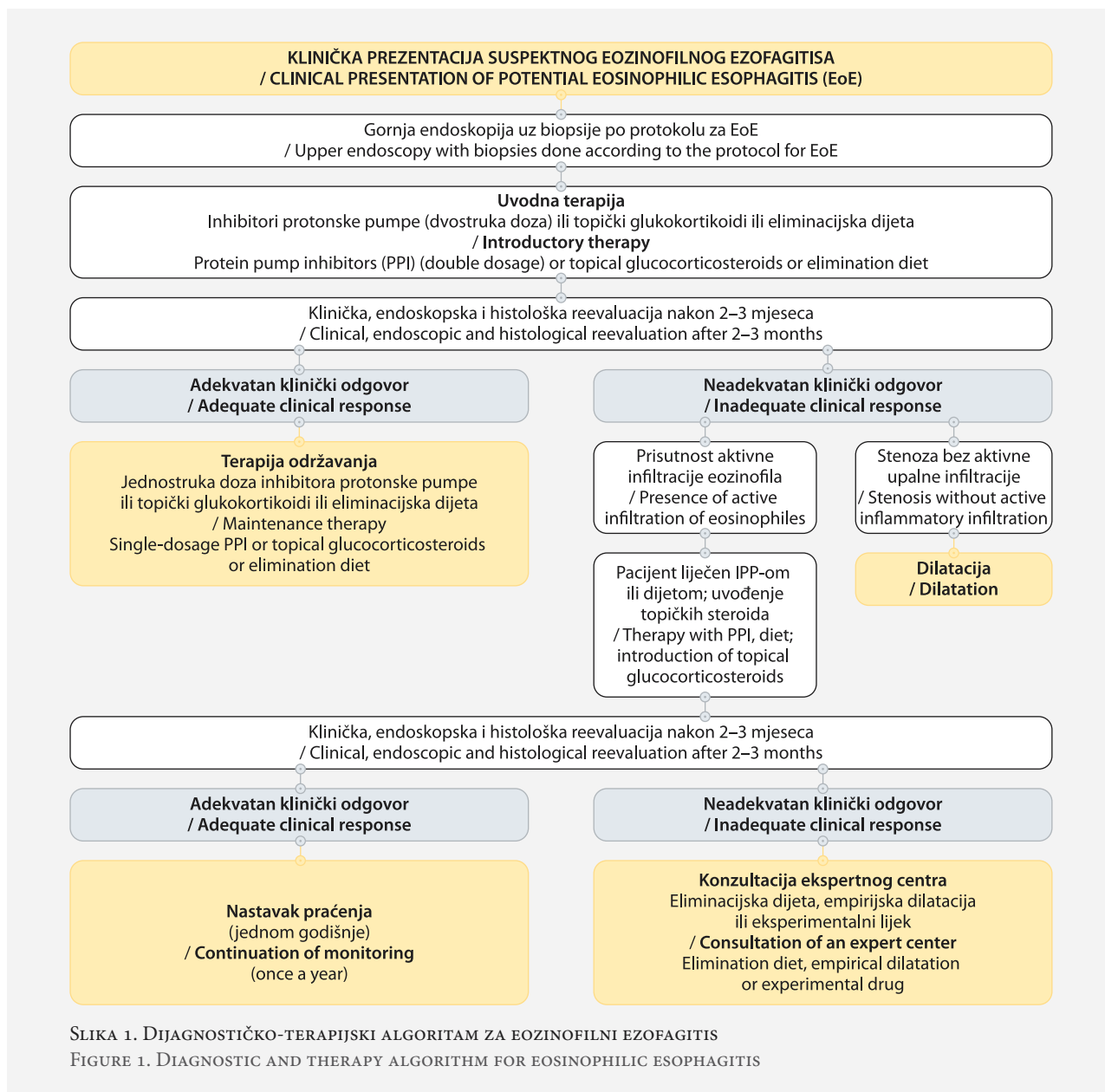
Dijeta ili inhibitori protonske pumpe ili topički glukokortikoidi mogu biti odabrani kao prva linija liječenja bolesnika s EoE. Odabir terapije mora biti raspravljen s bolesnikom, što ovisi dijelom i o mogućnostima provođenja dijetnih mjera, a bolesnik mora biti upoznat s uspješnosti i nuspojavama farmakoterapije. Također, prilikom odabira farmakološke terapije u obzir treba uzeti i višestruko veću cijenu topičkih glukokortikoida u usporedbi s inhibitorima protonske pumpe. Terapija može biti i promijenjena u procesu liječenja, posebno u slučaju nedakvatnog odgovora na prvu liniju. Uspješnost bilo koje terapije treba biti dokazana kliničkim praćenjem te kontrolnom endoskopijom uz biopsije za 6–12 tjedana. Endoskopska dilatacija većinom nije prva metoda liječenja, ali se može koristiti u slučaju neadekvatnog odgovora na farmakološku terapiju ili dijetoterapiju u bolesnika sa uskim jednjakom i ponavljanim impakcijama bolusa hrane. Preporučeni algoritam liječenja prikazan je na slici 1.

Novi lijekovi

Upotreba anti-interleukina 5 (anti-IL-5), anti-interleukina 4 (anti-IL-4) i anti-interleukina 13 (anti-IL-13) trenutno se ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi, već jedino u kontekstu kliničkih studija.^{89–92} Liječenje anti-IgE terapijom nije rezultiralo smanjenjem broja eozinofila niti kliničkim poboljšanjem.⁹³ Imunomodulatori (azatioprin, merkaptopurin), anti-TNF terapija te montelukast trenutno se jedino koriste u kliničkim istraživanjima. Manji broj retrospektivno provedenih studija na malom broju bolesnika većinom nije jasno dokazao histološko niti kliničko poboljšanje na primjenu spomenutih lijekova.^{94–96}

Prehrana u terapiji EoE

Isključivanje prehrambenih antigena predstavlja učinkovitu terapijsku opciju prve linije koja se koristi za indukciju i održavanje simptomatske, histološke i endoskopske remisije. Tri temeljne strategije dijetoterapije jesu: „ciljana“ eliminacijska dijeta temeljena na alergološkom testiranju, iskustvena eliminacijska dijeta i elementarna dijeta.⁹⁷ Sva tri predložena dijetna modela imaju svoje prednosti i mane, izazovni su i bilježe slabu adherenciju, međutim, često se prati njihova vrlo visoka učinkovitost u populaciji oboljelih od EoE, posebice kad je riječ o iskustvenoj eliminacijskoj



dijeti i elementarnoj dijeti.⁹⁸ Kod uvođenja dijeta i praćenja bolesnika nužno je osigurati kontinuiranu nutritivnu skrb kliničkog nutricionista, kako bi se postigli suradljivost i adherencija.

Uloga testiranja na nutritivne alergene u kreiranju eliminacijskih dijeta

Povezanost EoE i atopijskih bolesti nesumnjivo postoji, budući da je učestalost ekcema, astme i rinitisa znatno veća u ovoj skupini bolesnika. Unatoč tomu, nema dokaza da je atopija čimbenik rizika za razvoj EoE, iako se tradicionalno EoE razmatrao kao specifičan oblik alergije na hranu.⁹⁹

Prije dijagnoze EoE prati se alergija na hranu u 50–60% slučajeva.^{100–102} Većina bolesnika s EoE ima aler-

gije na inhalatorne i/ili prehrambene alergene dijagnosticirane mjerenjem serumskih IgE protutijela ili kožnim ubodnim testovima.¹⁰³ Manji dio oboljelih nema prateće atopijske bolesti. Bez obzira na postojanje ili nepostojanje priležne atopije, obje skupine bolesnika mogu imati dobar odgovor na uvođenje eliminacijske dijeta.^{104,105}

Usljed jasne povezanosti alergija na hranu i EoE mogli bismo zaključiti da uvođenju specifične eliminacijske dijeta trebaju prethoditi alergološki testovi, no tome nije tako. Korištenje testova poput određivanja Ig-E protutijela, kožnih ubodnih testova ili atopijskih patch-testova u svrhu uvođenja dijeta temeljene na eliminaciji alergena iz prehrane inducira histološku remisiju u manje od jedne trećine bolesnika.¹⁰⁶

U studijama^{107,108} promatrana je uspješnost „ciljanih“ eliminacijskih dijeta temeljenih na mjeranju Ig-E protutijela odnosno kombinaciji kožnih i krvnih alergoloških testova. Oba pristupa pokazala su vrlo slab utjecaj na histološku remisiju u oboljelih od EoE. Točnost trenutno dostupnih testova za detekciju alergija jest ograničena te se smatra kako nisu dovoljno učinkoviti u otkrivanju namirnica odgovornih za EoE. Na tragu tih znanstvenih dokaza, smjernice stručnih društava ne preporučuju alergološko testiranje u svrhu detekcije namirnica koje uzrokuju pogoršanje simptoma u oboljelih od EoE.^{109,110}

Eliminacijske dijete

Temeljni nutritivni principi u dijetoterapiji EoE jesu eliminacijska dijeta šest namirnica (engl. *Six-Food Elimination Diet*, SFED) te eliminacija četiriju ili dviju namirnica (engl. *Four-Food Elimination Diet*, FFED; *Two-Food Elimination Diet*, TFED), u svrhu indukcije histološke remisije.

Prema SFED-u, šest namirnica, ili točnije, skupina namirnica koje je potrebno eliminirati iz prehrane jesu kravlje mlijeko, pšenica, jaje, soja, kikiriki i orašasti plodovi, riba i plodovi mora. Svaka pojedina skupina namirnica zatim se ponovno uvodi u prehranu jedna za drugom u razmacima od 8 tjedana. Endoskopske pretrage obavljaju se oko 8 tjedana nakon ponovnog uvođenja svake nove skupine namirnica. Prvi put je učinkovitost SFED-a dokazana 2006. godine na pedijatrijskoj populaciji, a histološka remisija postignuta je čak u 74% bolesnika.¹¹¹ Kasnije provedene studije pokazale su sličnu učinkovitost i na drugim dobnim skupinama bolesnika.^{104,105,112} Metaanaliza sedam opservacijskih studija iznjedrila je vrlo homogene rezultate učinkovitosti SFED-a te je stopa histološke remisije iznosila 72% i u pedijatrijskoj i u adultnoj populaciji.^{106,113}

Ipak, isključivanje šest skupina namirnica iz prehrane predstavlja značajnu dijetnu restrikciju. Nakon isključivanja namirnica potrebno je vršiti višestruke endoskopske pretrage nakon ponovnog uvođenja pojedine namirnice, što limitira učinkovitost, adherenciju i reproducibilnost ovoga dijetnog modela. Adherencija bolesnika na eliminacijskim dijetama često nije zadovoljavajuća, međutim, istraživanja pokazuju da ih rado preporučuju drugim bolesnicima s EoE.¹¹⁴

Nakon SFED-a razvijeni su i jednostavniji, manje restriktivni dijetni modeli – eliminacijska dijeta četiri namirnice (engl. *Four-Food Elimination Diet*, FFED) i eliminacijska dijeta dvije namirnice (engl. *Two-Food Elimination Diet*, TFED).

Eliminacijska dijeta četiri namirnice razvijena je temeljem promatranja učinkovitosti eliminacijske dijete šest namirnica te je utvrđeno da kod većine bolesnika tegobe izaziva jedna ili dvije namirnice, odnosno sku-

pine namirnica.^{104,105,113,115} Orašasti plodovi te riba i morski plodovi najrjeđe su izazivali simptome u oboljelih. Stoga je kreirana FFED koja se temelji na eliminaciji kravljeg mlijeka i mliječnih proizvoda, jaja, pšenice i glutenskih žitarica te soje i mahunarki.¹¹⁵ Prva prospektivna multicentrična studija pokazala je učinkovitost FFED-a od 54% u populaciji odraslih bolesnika.¹⁰⁸ Najčešći prehrambeni okidači bili su kravlje mlijeko i pšenica.¹¹⁶

Stoga se sve više prakticira tzv. *step-up* pristup, odnosno inicijalno eliminiranje jedne ili dviju namirnica (kravljeg mlijeka i glutenskih žitarica) i postupno proširivanje restrikcija u prehrani u onih bolesnika koji ne odgovaraju na isključivanje jedne ili dviju namirnica.^{117–119} U usporedbi s *top-down* pristupom koji podrazumijeva inicijalno uvođenje SFED-a i multiple endoskopske pretrage, *step-up* pristup zahtijeva znatno manju potrebu za endoskopskim pretragama, skraćuje vrijeme potrebno za dijagnostiku te se izbjegavaju nepotrebne dijetne restrikcije. Nadalje, rano prepoznavanje bolesnika koji imaju manji broj prehrambenih okidača može olakšati selekciju najboljih kandidata za dugoročnu dijetoterapiju bez potrebe primjene farmakoterapije.¹¹⁷

Dugoročno izbjegavanje namirnica koje djeluju kao okidači za simptome EoE može rezultirati kliničkom i histološkom remisijom te znatno manjom potrebom za terapijom lijekovima. Snažna preporuka za bolesnike s EoE treba biti dugoročno ustrajanje na eliminaciji spornih namirnica koje su identificirane iskustveno uz pomoć ranije spomenutih eliminacijskih dijeta i endoskopije.^{120,121}

Ovaj princip nije značajnije dokumentiran u literaturi, no postoji nekoliko studija^{104,105} koje su pokazale da bolesnici koji u potpunosti dugoročno eliminiraju iz prehrane sporne namirnice mogu biti u potpunosti asimptomatski i s histološkom remisijom potvrđenom biopsijama jednaka tijekom razdoblja od tri godine i bez potrebe za terapijom lijekovima.

Elementarna dijeta

Iako je primjena elementarne dijete koja se temelji na korištenju potpuno hidroliziranih monomernih enteralnih pripravaka prvi dijetni princip koji je općenito ukazao na uspješnost dijetoterapije u EoE, danas se koristi kao posljednja terapijska opcija. Nakon izostanka odgovora na terapiju lijekovima i eliminacijske dijete, može se razmatrati elementarna dijeta. Rane studije pokazale su da elementarna dijeta inducira histološku remisiju u čak do 90% pedijatrijske i adultne populacije s EoE.^{13,109} Pritom je elementarna dijeta provedena barem šest tjedana u kontinuitetu, a temeljila se na primjeni monomernih enteralnih pripravaka koji sadrže proteine isključivo na bazi aminokiselina uz eliminaciju sve druge hrane. U odrasloj populaciji,

TABLICA 7. ZAKLJUČCI SMJERNICA

TABLE 7. CONCLUSIONS OF THE GUIDELINES

SMJERNICE / GUIDELINES	Razina dokaza / Level of evidence	Snaga preporuke / Strength of recommendation
Najčešći simptomi u odraslih jesu disfagija za krutu hranu, impakcija bolusa hrane te bolovi u prsima nevezani sa uzimanjem hrane. / The most common symptoms in adult patients are dysphagia to solid foods, bolus impaction and chest pain unconnected to food intake.	A	75%
Potrebno je uzeti najmanje 6 biopsija s različitih razina jednjaka te s mjesta endoskopski najizraženijih promjena. / At least 6 biopsies at different levels of oesophagus should be taken and at positions with endoscopically most severe changes.	A	100%
Temeljni histološki kriterij za dijagnozu EoE jest postojanje više od 15 eozinofila/VVP. / Basic histological criterium for the diagnosis of EoE is existence of more than 15 eosinophiles per high power field.	A	100%
Terapijom inhibitorima protonske pumpe postiže se endoskopska i histološka remisija u 30–50% bolesnika. / PPI therapy induces endoscopic and histological remission in 30 – 50 % of patients.	A	75%
Bolesnicima koji su postigli remisiju terapijom inhibitorima protonske pumpe preporučuje se nastaviti s istom terapijom u održavanju remisije. / For the patients that achieved remission with PPI it is recommended to continue with the same therapy in order to maintain remission.	B	75%
Sistemska glukokortikoidi nisu terapija izbora u liječenju bolesnika s EoE. / Systemic glucocorticosteroids are not a therapy of choice in management of the patients with EoE.	A	100%
Topički steroidi su učinkoviti u postizanju histološke remisije u bolesnika s EoE u više od dvije trećine bolesnika. / Topical glucocorticosteroids are effective in induction of histologic remission in more than two thirds of patients with EoE.	A	75%
Dugotrajna terapija topičkim steroidima je korisna u održavanju remisije u dijela bolesnika koji su uvedeni u remisiju istom inicijalnom terapijom. / Long term therapy with topical glucocorticosteroids is useful in maintenance of remission in some of the patients that have achieved remission with the same initial therapy.	B	100%
Endoskopska dilatacija poboljšava simptome disfagije u ¾ bolesnika kod kojih je reducirani lumen jednjaka. / Endoscopic dilatation improves symptoms of dysphagia in 75% of the patients with reduced lumen of oesophagus.	B	100%
Endoskopska dilatacija je sigurna metoda s rizikom perforacije manjim od 1%. / Endoscopic dilatation is a safe method with the risk of perforation less than 1%.	B	75 %
Iskustvene eliminacijske dijetete su najučinkovitija nefarmakološka terapijska opcija prve linije za sve dobne skupine bolesnika s EoE. / Empiric elimination diets are the most efficient non-pharmacologic option of first line therapy for patients of all ages.	B	100%
Eliminacijska dijeta temeljena na alergološkom testiranju nema prednost nad iskustvenim eliminacijskim dijetama. / Elimination diet based on allergy testing does not have advantage over empiric elimination diets.	C	100%
Elementarna dijeta preporučuje se tek u slučaju neadekvatnog odgovora na sve terapijske opcije. / Elemental diet is recommended in case of inadequate response to all therapy options.	C	100%
Uvođenje i provođenje dijetete potrebno je vršiti uz savjetovanje s kliničkim nutricionistom u svrhu bolje nutritivne kvalitete i adherencije bolesnika. / Induction and conduction of diet therapy should be done in consultation with clinical nutritionist/dietitian in order to achieve better nutritional quality and adherence of the patients' adherence.	GPP	100%

histološka remisija se postiže prosječno nakon dva tjedna primjene elementarne dijetete.^{122–124}

Iako nedostaju prave randomizirane kliničke studije, metaanaliza objavljena 2014. godine¹⁰⁶ pokazala je da je ukupna učinkovitost u indukciji histološke remisije uz pomoć elementarne dijetete u opservacijskim studijama 90,8%, bez značajnih varijacija u različitim dobnim skupinama.

Potencijalni nedostaci i prepreke u provedbi elementarne dijetete jesu slaba adherencija i loša palatabilnost monomernih enteralnih pripravaka.¹²⁴ Potpuno ustezanje od konzumacije uobičajene hrane može biti vrlo izazovno za brojne bolesnike, posebno uzmemo li u obzir utjecaj koji zajedničko objedovanje ima na kvalitetu života bolesnika.^{125,126}

Nadalje, na hrvatskom tržištu i Listi lijekova HZZO-a ne postoje monomerni (elementarni) enteralni pripravci temeljeni na aminokiselinama namijenjeni adultnoj populaciji, a dostupni su isključivo monomerni pedijatrijski pripravci. Iako se smatra da su oligomerni pripravci temeljeni na peptidima jednako učinkoviti kao monomerni u raznim gastroenterološkim dijagnozama u odraslih bolesnika, nije jasno je li tomu tako i kod EoE. Dodatno, elementarni pripravci obično su znatno skuplji od standardnih enteralnih pripravaka. Stoga možemo zaključiti da postoje brojne prepreke u provedbi elementarne dijeta u bolesnika s EoE.

Nutritivna potpora kod disfagije

Disfagija je pojam koji opisuje smetnje gutanja ili otežano gutanje. Ona nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće ili krute hrane, ili obiju, iz ždrijela u želudac. Brojni su uzroci disfagije koja može biti orofaringealna ili ezofagealna.¹²⁷ EoE je jedan od čestih uzroka disfagije, a dijagnosticira se u polovice odraslih bolesnika s ezofagealnom impakcijom hrane. Također, kod mnogih bolesnika javlja se i odinofagija ili bolnost prilikom gutanja.

Temelj prehrane kod disfagije u bolesnika s EoE jest priprema blage, kuhane i mekane hrane, u obliku pirea, pudinga ili kaše i izbjegavanje krute i suhe hrane koja se lako može zaglaviti poput sirove jabuke, mrkve, mesa i mesnih prerađevina, prženih krumpira, kruha i dvopeka. Također, kod odinofagije, bolove pogoršava sva kruta, suha, pržena, pohana, hrapava i pikantna hrana te se treba izostaviti iz prehrane. Uz izbjegavanje alergeni namirnica, temelj dijeta kod disfagije treba biti i adekvatno temperirana dijeta promijenjene konzistencije koja ne sadrži nadražujuće i jake začine.

Naposljetku, ali ne najmanje važno, treba naglasiti kako EoE može imati snažan utjecaj na kvalitetu života i psihosocijalne prilagodbe te se mogu javiti smetnje poput anksioznosti, poremećaja sna i depresivnih stanja.^{64,128}

Anksioznost u ovih bolesnika proizlazi iz brige o dugoročnim posljedicama bolesti, straha od progresije bolesti te dugoročne primjene lijekova, kao i prakticiranja restriktivnih dijeta, disfagije ili poremećaja gutanja i straha od gušenja, što značajno utječe na socijalne interakcije.¹²⁸

LITERATURA

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE i sur. Eosinophilic esophagitis in children and adults; a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342–63.
2. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systemic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:712–9.
3. O'Shea Kelly M, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT i sur. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–345.
4. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA i sur. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3–20.
5. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I i sur. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*. 2012;67:477–90.
6. Dellon ES. The esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;151:364–5.
7. Zimmermann D, Cribblez DH, Dellon ES, Bussmann C, Pfeifer D, Froh M i sur. Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals with Eosinophilic Esophagitis. *Am Coll Gastroenterol Case Rep J*. 2016;3(3):165–8.
8. Sonnenberg A, Dellon ES, Turner KO, Genta RM. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter*. 2017;22(3). doi: 10.1111/hel.12370.
9. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH i sur. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1586–92.
10. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S i sur. Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Clin Biochem Nutr*. 2013;53(1):60–2.
11. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehke S i sur. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):825–30.
12. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med*. 2007;167:821–7.
13. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503–12.
14. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Lui K, Rochman M, Kaufman K i sur. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet*. 2014;46:895–900.
15. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H i sur. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084–1092.e1.
16. Lim EJ, LU TX, Blanchard C, Rothenberg ME. Epigenetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CREB-binding protein-mediated histone 3 acetylation. *J Biol Chem*. 2011;286:13193–204.
17. Blanchard C, Wang N, Stringer KE, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP i sur. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116(2):536–47.
18. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX i sur. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1292–300.
19. Sherrill JD, Kc K, Wu D, Djukic Z, Caldwell JM, Stucke EM i sur. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier

- function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):718–29.
20. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a Th2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:954–61.
 21. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I i sur. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:500–7.
 22. Abonia JP, Franciosi JP, Rothenberg ME. TGF-beta1: Mediator of a feedback loop in eosinophilic esophagitis – or should we really say masocytic esophagitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1205–7.
 23. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V i sur. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1387–96.
 24. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, Putnam PE, Collins MH, Chang G i sur. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1:289–96.
 25. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67–71.
 26. Radano MC, Yuan Q, Katz A, Fleming JT, Kubala S, Shreffler W i sur. Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):475–477.e1.
 27. Slae E, Persad R, Leung AJ, Gabr R, Brocks D, Huynh HQ. Role of environmental factors in the development of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3364–72.
 28. Jensen ET, Bertelsen RJ. Assessing early life factors for eosinophilic esophagitis: Lessons from other allergic diseases. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14:39–50.
 29. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147–74.
 30. Yang D, Chen Q, Su SB, Zhang P, Kurosaka K, Caspi RR i sur. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med.* 2008 Jan 21;205(1):79–90.
 31. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011;12:10.
 32. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, Georgelas A, Davis M, Fitzgerald JF i sur. Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Dec;53(6):651–8.
 33. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD i sur. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut.* 2015;64(8):1236–47.
 34. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA i sur. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:378–386.
 35. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N i sur. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–1033.e10.
 36. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, Zwahlen M, Kuehni CE, Panczak R i sur. Symptoms Have Modest Accuracy in Detecting Endoscopic and Histologic Remission in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):581–590.e4.
 37. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni CE, Maurer E i sur. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1255–66.e21.
 38. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489–95.
 39. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT i sur. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):31–9.
 40. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, van Lent AU, Bekkali NL, Takkenberg RB i sur. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy.* 2014;46(12):1049–55.
 41. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1714–1722.
 42. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidi A i sur. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):300–9.
 43. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Collins MH. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc.* 1997;45(6):485–9.
 44. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion.* 2004;70(2):109–16.
 45. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF 3rd, Boynton K i sur. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1288–95.
 46. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH i sur. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107–18.
 47. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, Wechsler JB, Kagalwalla AF, Brown JB. Utility of Gastric and Duodenal Biopsies During Follow-up Endoscopy in Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):399–403.
 48. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2300–13.
 49. Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES. Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1373–82.

50. Sperry SLW, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824–832.
51. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, Stolte M. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology*. 2008;53(6):676–84.
52. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:257–268.
53. Schlag C, Miehke S, Heiseke A, Brockow K, Krug A, von Arnim U *i sur*. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1122–30.
54. Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen YJ *i sur*. Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):127–35.
55. Leung J, Nguyen-Traxler A, Lee EM, Yip JS, Weinstock JV, Chan WW *i sur*. Assessment of fractionated exhaled nitric oxide as a biomarker for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):519–24.
56. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, Covey S, Higgins LL, Beitia R *i sur*. Utility of a Noninvasive Serum Biomarker Panel for Diagnosis and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):821–7.
57. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, Smyrk TC, Lao-Sirieix P, Miremani A *i sur*. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):77–83.e2.
58. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S *i sur*. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2013;62(10):1395–405.
59. Podboy A, Katzka DA, Enders F, Larson JJ, Geno D, Kryzer L *i sur*. Oesophageal narrowing on barium oesophagram is more common in adult patients with eosinophilic oesophagitis than PPI-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(11):1168–77.
60. Schoepfer A, Safroneeva E, Straumann A. How to measure disease activity in eosinophilic esophagitis. *Dis Esophag*. 2016;29(8):959–66.
61. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:134–40.
62. Klinnert MD. Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:99–107.
63. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):500–5.
64. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, Zwahlen M, Haas NA, Panczak R *i sur*. Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):1000–10.
65. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):147–156.e8.
66. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon Hu *i sur*. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1230–6.e1–2.
67. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M *i sur*. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):110–7.
68. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, Devault KR, Talley NJ, Achem SR. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1312–9.
69. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S *i sur*. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1854–60.
70. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, Baker TP, Maydonovitch CL, Wong RK. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):366–72.
71. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, Emerson LL, Wills JC, Fang JC. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1313–9.
72. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1157–64.
73. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13–22.
74. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajcivova J, Rivas MD *i sur*. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1567–75.
75. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015;16:431–42.
76. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, Pasricha PJ, Hernaiz R. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):797–806.
77. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1111–9.
78. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM *i sur*. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2):321–4.e1.
79. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C *i sur*. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):400–9.e1.

80. *Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, Malerba S, Andreae MH, Bagiella E i sur.* Swallowed Fluticasone Propionate Is an Effective Long-Term Maintenance Therapy for Children with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1187–97.
81. *Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK i sur.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1381–91.
82. *Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, Khoury JC, Putnam PE, Backeljauw PF.* Adrenal Insufficiency after Chronic Swallowed Glucocorticoid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr.* 2016;170:240–5.
83. *Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR i sur.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):165–73.
84. *Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ.* Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:713–20.
85. *Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1062–70.
86. *Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, Fritchie KJ, Madanick RD, Woosley JT i sur.* Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(4):706–12.
87. *Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R i sur.* Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(3):355–61.
88. *Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, Estores D, Richter JE.* The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(4):592–8.
89. *Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C i sur.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59(1):21–30.
90. *Assaad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA i sur.* An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1593–604.
91. *Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G 3rd i sur.* Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456–63, 463.e1–3.
92. *Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alban O, Enav B, Hirano I i sur.* Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):500–7.
93. *Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA i sur.* Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147(3):602–9.
94. *Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM.* Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(10):865–9.
95. *Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J.* Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut.* 2003;52(2):181–5.
96. *Straumann A, Bussmann C, Conus S, Beglinger C, Simon HU.* Anti-TNF-alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):425–7.
97. *Chang JW, Haller E, Dellon ES.* Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis: Man Versus Food or Food Versus Man? *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(1):59–75.
98. *Lucendo AJ.* Meta-Analysis-Based Guidance for Dietary Management in Eosinophilic Esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17:464.
99. *González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ.* Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582–590.e2.
100. *Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM i sur.* Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1055–61.
101. *Almansa C, Krishna M, Buchner AM, Ghabril MS, Talley N, DeVault KR i sur.* Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):828–33.
102. *Chehade M.* IgE and non-IgE-mediated food allergy: Treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:264–8.
103. *Wilson JM, Li RC, McGowan EC.* The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis. *J Asthma Allergy.* 2020;13:679–88.
104. *Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I.* Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1451–9.e1; quiz e14–5.
105. *Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Anjeira T i sur.* Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):797–804.
106. *Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639–48.
107. *van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, Akkerdaas JH, van Ree R, Terreehorst I i sur.* Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1095–7.e3.
108. *Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, Thien F, Gibson PR.* Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(3):223–33.
109. *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Brede-noord AJ, Bussmann C i sur.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *Unit Europ Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58.

110. *Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR i sur.* AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):416–23.
111. *Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM i sur.* Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1097–102.
112. *Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES.* Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1272–9.
113. *Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M i sur.* Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):145–9.
114. *Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T.* Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1756–62.
115. *Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ.* Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1093–9.e1.
116. *Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, Wechsler JB, Olive A, Schwartz S i sur.* A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148(Suppl 1):S–30.
117. *Lucendo AJ, Molina-Infante J.* Treatment of eosinophilic esophagitis with diets. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66(2):124–35.
118. *Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Ritz S, Manuel-Rubio M, Dunne K i sur.* Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):711–6.
119. *Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, Varni JW, Platts-Mills TA, Erwin EA.* Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophag.* 2016;29(4):377–84.
120. *Lucendo AJ, Molina-Infante J.* Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(10):941–52.
121. *Doerfler B, Bryce P, Hirano I, Gonsalves N.* Practical approach to implementing dietary therapy in adults with eosinophilic esophagitis: the Chicago experience. *Dis Esophag.* 2015;28(1):42–58.
122. *Liouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E i sur.* Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1198–206.
123. *Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liouras CA.* Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):777–82.
124. *Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC i sur.* Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5):759–66.
125. *Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L.* The adult eosinophilic esophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(7):790–8.
126. *Lucendo AJ, Sánchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Barrio J i sur.* Transcultural adaptation and validation of the “Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire” into Spanish. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(6):386–94.
127. *Poljaković Z, Vodanović D, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Starčević K, Kolundžić Z i sur.* Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije. *Liječ Vjesn* 2017;139:118–35.
128. *Taft TH, Kern E, Keefer L, Burstein D, Hirano I.* Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):769–74.

